

A273



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen de brevets



(11) Veröffentlichungsnummer : **0 456 670 B1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift :  
**18.11.93 Patentblatt 93/46**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> : **A61K 31/20, A61K 31/23,**  
**A61K 47/24, A61K 9/107**

(21) Anmeldenummer : **90902180.0**

(22) Anmeldetag : **31.01.90**

(86) Internationale Anmeldenummer :  
**PCT/EP90/00171**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer :  
**WO 90/08544 09.08.90 Gazette 90/19**

**(54) OMEGA-3-FETTSÄUREHALTIGE FETTEMULSION ZUR INTRAPERITONEALEN APPLIKATION, IHRE HERSTELLUNG UND ANWENDUNG.**

(30) Priorität : **02.02.89 DE 3903056**

(73) Patentinhaber : **B. Braun Melsungen AG**  
**Postfach 120**  
**D-34209 Melsungen (DE)**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung :  
**21.11.91 Patentblatt 91/47**

(72) Erfinder : **GEORGIEFF, Michael**  
**Hintere Pfaffenleite 6**  
**D-8551 Kunreuth (DE)**  
Erfinder : **NEHNE, Jörg**  
**Weserring 7**  
**D-3501 Guxhagen (DE)**  
Erfinder : **BOLL, Michael**  
**Leipziger Str. 6**  
**D-3508 Melsungen (DE)**

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung :  
**18.11.93 Patentblatt 93/46**

(74) Vertreter : **von Kreisler, Alek, Dipl.-Chem. et al**  
**Patentanwälte, Von Kreisler-Seiting-Werner,**  
**Postfach 10 22 41, Bahnhofsvorplatz 1**  
**D-50462 Köln (DE)**

(84) Benannte Vertragsstaaten :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI LU NL SE**

(56) Entgegenhaltungen :  
**EP-A- 0 298 293**  
**EP-A- 0 311 091**

**EP 0 456 670 B1**

Anmerkung : Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jeder Mann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Fett emulsion zur Herstellung eines Arzneimittels zur intraperitonealen Applikation.

- 5 Neben den bekannten Zugangswegen per os und per infusionem wird seit mehreren Jahren auch die Bauchhöhle zur Verabreichung von Flüssigkeit und Elektrolyten (August D.A., Sugarbaker P.H. Surgery 97 (1985) 237), Medikamenten (Jenkins J., et al. Surg. Gynecol. Obstet. 154 (1982) 858; Schade D.S., et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 (1981) 1165) sowie Nährstoffen (Gilsdorf R.B., et al. J. Am. Coll. Nutr. 4 (1985) 461; Stone M.M., et al. J. Pediatr. Surg. 21 (1986) 267; Klein M.D., et al. J. Pediatr. Surg. 20 (1985) 765) genutzt.
- 10 Besondere Beachtung hat die Bauchhöhle im Rahmen der Peritonealdialyse gefunden, die eine weltweit anerkannte Methode zur Behandlung der chronischen Urämie darstellt. Hauptsächlich im Rahmen dieser Indikation wurden Verfahren zum geeigneten und teilweise dauerhaften Zugang zur Bauchhöhle entwickelt (Ponce S.P., et al. Perit. Dial. Bull. 2 (1982) 82), und die Physiologie der Bauchhöhle sowie Diffusions- und Absorptionsvorgänge an der Peritonealmembran wurden eingehend erforscht. Die dabei gewonnenen Erfahrungen
- 15 zeigten, daß die intraperitoneale Zufuhr einen zur Verabreichung pharmakologisch wie nutritiv wirksamer Substanzen gut praktikablen Weg darstellt.

- Den zitierten Beispielen ist gemeinsam, daß es bei ihnen um die Erzielung systemischer Wirkungen auf intraperitonealem Weg geht. Daneben werden intraperitoneale Verfahren aber auch zur Behandlung von Erkrankungen der Bauchhöhle selbst eingesetzt, z.B. die Spülung der Bauchhöhle mit Ringer-Glukoselösungen bei Peritonitis. Solche Spülungen erfolgen in der Hauptsache, um infektiöses Material wie Eiter, Darminhalt usw. zu entfernen. Zum Teil gelangen dabei antibiotisch oder antiseptisch wirkende Zusätze zur Anwendung, beispielsweise Polyvidon-Jod, verschiedene Antibiotika oder Taurolin. Ob diese Zusätze über den rein mechanischen Effekt der Spülung hinaus eine günstige Wirkung auf die Behandlungsergebnisse haben, wird jedoch kontrovers beurteilt.

- 25 Wegen der besonderen Gefährlichkeit septischer Erkrankungen der Bauchhöhle, die je nach Ursache mit einer hohen Letalität von bis über 70 % verbunden sein können, besteht dringlicher Bedarf an neuen, prophylaktisch und therapeutisch wirksamen Konzepten.

- Das Peritoneum mit seiner riesigen Oberfläche stellt ein ausgedehntes Immunsystem dar, das nach Trauma, Operation, Schock, Sepsis usw. nicht ausreichend perfundiert wird und infolgedessen die Ausweitung infektiöser Prozesse begünstigt. Ziel prophylaktischer und/oder therapeutischer Maßnahmen bei den genannten Erkrankungen muß es daher sein, die Immunabwehr und die allgemeine Perfusion des Peritoneums zu stärken, um damit die Voraussetzungen für eine erfolgreiche chirurgische Intervention und für das Ansprechen auf eine Antibiotikatherapie zu ermöglichen.

- Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, die Bauchhöhle in geeigneter Weise mit nutritiv und pharmakologisch wirksamen Substraten zu versorgen.

- Es wurde überraschenderweise gefunden, daß sich die oben genannten Aufgaben durch intraperitoneale Verabreichung einer Fett emulsion auf Basis von  $\omega$ -3-Fettsäuren oder deren Ester lösen und die Mortalität septicischer Erkrankungen der Bauchhöhle auf diese Weise deutlich vermindern lassen.

- Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Fett emulsion, enthaltend  $\omega$ -3-Fettsäuren, insbesondere Eikosapentaensäure (EPA), bzw. ihre physiologisch unbedenklichen Ester als Bestandteile der Fettphase, wobei die Fett emulsion

- $\omega$ -3-Fettsäuren, insbesondere EPA, bzw. ihre physiologisch unbedenklichen Ester in Reinform oder als Bestandteil von Fischölen oder Fischölfraktionen,
  - mindestens einen physiologisch unbedenklichen Emulgator,
  - gegebenenfalls weitere Fette wie mittelketige Triglyceride (MCT),
  - gegebenenfalls  $\alpha$ -Tocopherol oder physiologisch unbedenkliche  $\alpha$ -Tocopherolester,
  - gegebenenfalls Ascorbinsäure oder physiologisch unbedenkliche Ascorbinsäureester sowie
  - übliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthält, wobei
  - der gesamte Fettgehalt zwischen 5 und 20 % liegt und
  - der Emulgatorgehalt zwischen 5 und 12 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt,
- 50 zur Herstellung eines Arzneimittels zur intraperitonealen prophylaktischen und therapeutischen Behandlung septicischer Erkrankungen der Bauchhöhle.

- $\omega$ -3-Fettsäuren und deren Ester, insbesondere aber Eikosapentaensäure (EPA), bzw. ihre physiologisch unbedenklichen Ester können erfindungsgemäß entweder in Reinform oder als Bestandteil von Fischölen bzw. Fischölfraktionen verwendet werden.

Physiologisch und pharmakologisch unbedenklich sind die niederen Alkylester bzw. Glyzerinester von  $\omega$ -3-Fettsäuren, insbesondere EPA. Bevorzugt werden die Ethylester und Triacylglycerole.

Geeignete Fischöle sind beispielsweise solche, wie sie technisch in bedeutendem Umfang aus Kaltwas-

serfischen gewonnen werden. Bevorzugt sind hochgereinigte Fischölkonzentrate oder Fischölfraktionen, die beispielsweise aus Makrele, Sardine, Hering oder Lachs gewonnen werden, wobei diese einen EPA-Gehalt von vorzugsweise mindestens 25 % (bezogen auf die Fettsäuremethylster des Fischölkonzentrats) besitzen.

5 Als Eventualkomponente "wirker Fette" werden erfundungsgemäß mittelkettige Triglyceride verwendet, die zu mindestens 90 % aus Glyceriden der Caprylsäure und Caprinsäure bestehen. Der Gehalt dieser Komponenten liegt (bezogen auf den lipophilen Anteil der Emulsion) bei 0 bis 90 %.

Als Emulgatoren werden physiologisch unbedenkliche Emulgatoren wie Phospholipide tierischen und pflanzlichen Ursprungs verwendet, insbesondere solche aus Hühnereigelb oder Soja.

10 Der Emulgatorgehalt beträgt 5 bis 12 % (bezogen auf den Fettgehalt) und der gesamte Fettgehalt der Fett- emulsion beträgt zwischen 5 und 20 %.

Als Emulgierhilfsstoffe können weiterhin Natriumsalze langketiger Fettsäuren (bevorzugt in einer Konzentration von 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion) und/oder Cholesterin oder Cholesterinester (bevorzugt 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion) verwendet werden.

15 Die Fett- emulsion weist vorzugsweise einen pH-Wert im Bereich von 6 bis 9 auf.

Weiterhin kann der Fett- emulsion gegebenenfalls  $\alpha$ -Tocopherol oder  $\alpha$ -Tocopherol-Ester in einer Menge von 0 bis 100 mg, bezogen auf 100 g Fett, zugegeben werden, insbesondere wenn  $\omega$ -3-Fettsäuren, insbesondere EPA, bzw. ihre Ester in Reinform verwendet werden.

20 Schließlich können der Fett- emulsion gegebenenfalls außerdem Ascorbinsäure oder physiologisch unbedenkliche Ascorbinsäureester in einer Menge von 0 bis 500 mg, bezogen auf 100 g Fett, zugegeben werden.

Die Herstellung einer Fett- emulsion zur intraperitonealen Applikation geschieht in der Weise, daß man die vorstehend beschriebenen Komponenten zunächst dispergiert und daraufhin homogenisiert.

25 Die vorliegende Erfindung findet vorzugsweise Anwendung nach Traumen und nach Operationen im Abdominalbereich, bei Sepsis, Peritonitis und hämorrhagisch nekrotisierender Pankreatitis, bei intraabdominalen Spülbehandlungen sowie Spül- drainagen. Weiterhin verwendet man die Fett- emulsion zur intraperitonealen Ernährung. Man setzt diese Erfindung insbesondere bei vorstehend genannten Indikationen zur Prophylaxe eines eventuellen Nierenversagens sowie therapeutisch zur Verbesserung der Splanchnikusperfusion ein.

In den im folgenden näher beschriebenen Untersuchungen zeigte sich, daß Ratten, die vor bzw. nach einer experimentell herbeigeführten Peritonitis mit Eikosapentaensäureethylester auf intraperitonealem Weg behandelt worden waren, eine signifikant höhere Überlebensrate aufwiesen als Kontrolltiere in zwei Gruppen, von denen die eine konventionelle Fettsäureester (Intra-lipid<sup>R</sup> = Ester von gesättigten Fettsäuren und  $\omega$ -6-Fettsäuren), die andere Kochsalzlösung (als Plazebo) erhalten hatte. In der Eikosapentaensäureethylester-Gruppe wurden signifikant niedrigere Konzentrationen an TXB<sub>2</sub>, einem stabilen Metaboliten des Thromboxans TXA<sub>2</sub>, beobachtet. TXA<sub>2</sub> ist ein außerordentlich potenter Mediator, der vor allem im Postaggressions- und septischen Stoffwechsel durch seine stark proaggregatorischen und vasokonstriktorischen Eigenschaften unerwünschte Wirkungen entfaltet. So trägt er entscheidend zu der ungenügenden Perfusion des Splanchnikusgebietes bei Sepsis bei. Die verminderte Konzentration von TXB<sub>2</sub> in der Eikosapentaensäureethylester-Gruppe kann als Beweis für eine Hemmung der Freisetzung und des oxidativen Stoffwechsels von Arachidonsäure, der Präcursorfettsäure für TXA<sub>2</sub>, durch die Zufuhr kompetitiv wirkender  $\omega$ -3-Fettsäuren wie der Eikosapentaensäure aufgefaßt werden. Auf dem gleichen Wege können durch  $\omega$ -3-Fettsäuren auch stark inflammatorische (LTB<sub>4</sub>) und immunsuppressive (PGE<sub>2</sub>) Eikosanoide antagonisiert werden, die ebenfalls aus der Arachidonsäure entstehen, und deren Nachweise im Rahmen der beschriebenen Untersuchungen aus technischen Gründen nicht möglich war. So wie die reduzierte Bildung von TXA<sub>2</sub> zu einer verbesserten Splanchnikusperfusion führt, kann die Hemmung von PGE<sub>2</sub> und LTB<sub>4</sub> eine Steigerung der Immunkompetenz bewirken und im Sinne der gestellten Aufgabe zu einer Prophylaxe bzw. Therapie der Peritonitis und ihrer deletären Auswirkungen auf die Funktion vital wichtiger Organsysteme beitragen. Die neben den biochemischen Veränderungen beobachtete deutliche Verbesserung von Überlebenszeit und Überlebensrate in der Eikosapentaensäureethylester-Gruppe belegt, daß die intraperitoneale Verabreichung von  $\omega$ -3-Fettsäuren in dieser Weise wirksam ist.

50 Die Beobachtung, daß unerwünschte Wirkungen von Eikosanoiden, die sich aus  $\omega$ -6-Fettsäuren ableiten, durch  $\omega$ -3-Fettsäuren und den aus ihnen entstehenden Eikosanoiden antagonisiert werden können, ist nicht neu und hat bereits zu einer Reihe von Patentanmeldungen geführt.

Das US-Patent 4 526 902 beschreibt Mischungen aus 25 bis 75 Gew.-% Eikosapentaensäure und/oder Docosahexaensäure und einer  $\omega$ -6-Fettsäure, die enteral als Bestandteil von Pharmazeutika oder fetthaltigen Nahrungsmitteln wie Butter oder ähnlichem verwendet werden.

55 In der EP 0 120 169 B1 sind synthetische Triglyceride beschrieben, die am mittleren C des Glycerinmoleküls eine mehrfach ungesättigte Fettsäure, vorzugsweise Eikosapentaensäure oder Docosahexaensäure, besitzen können. Die so erzeugten Glyceride können als Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel oder als Arzneimittel für die therapeutische Ernährung verwendet werden.

Die JP-OS Sho-58-230918 beschreibt eine Eikosapentaensäure enthaltende Emulsion zur parentalen und

nicht-oralen Verwendung. Diese enthält 1 bis 40 w/v-% Eikosapentaensäure und/oder Docosahexaensäure bzw. vorzugsweise deren Methyl- oder Ethylester, 1 bis 30 w/v-% eines Pflanzenöls, v. r zugsw. ist Sojaöl, 0,01 bis 30 w/v-%  $\alpha$ -Tocopherol, und als Emulgatoren 0,1 bis 5 w/v-% eines Phospholipids, vorzugsweise aus Eigelb und/oder Soja, sowie 0,1 bis 10 w/v-% ein s nichtionischen synthetischen Emulgators.

Die DE-OS 34 09 793 offenbart eine flüssige Emulsion zur Transfusion mit antithrombotischer und anti-arteriosklerotischer Wirkung, die zur Nahrungsergänzung dienen kann. Sie besteht neben Wasser zu 5 bis 20 w/v-% aus Eikosapentaensäure, Docosahexaensäure oder deren Ester und sie ist vorzugsweise ein gereinigtes Fischöl, wie Sardinenöl. Weiterhin enthält sie 1 bis 19 w/v-% eines Pflanzenöls, vorzugsweise Soja- und/oder Safloröl, sowie 1 bis 2 w/v-% eines Phospholipidemulgators, vorzugsweise aus Eigelb oder Soja. Dieser Fett-  
emulsion kann als Antioxidans  $\alpha$ -Tocopherol zugefügt werden.

WO 87/02247 beschreibt Fettemulsionen, enthaltend Fischöle mit hohem Anteil an  $\omega$ -3-Fettsäureestern, die zur intravenösen Anwendung bei der Behandlung thrombotischer Erkrankungen vorgesehen sind.

In der EP 0 271 909 wird die Herstellung synthetischer Triglyzeride beschrieben, die als Fettsäuren solche mit einer Kettenlänge von 6 bis 12 C-Atomen, 14 bis 18 C-Atomen (vorzugsweise Linolsäure) sowie 20 bis 22 C-Atomen (vorzugsweise Eikosapentaensäure) in variablen Kombinationen und Relationen enthalten.

SE 8705122-A0 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer intravenösen Fettemulsion, die  $\omega$ -3-Fettsäuren als Bestandteil des Emulgators enthält.

Die DE-OS 37 34 147 betrifft eine isotone Fettemulsion zur parenteralen Applikation, enthaltend  $\omega$ -3-Fettsäuren, insbesondere Eikosapentaensäure (EPA) oder ihre physiologisch unbedenklichen Ester als Bestandteile der Fettphase, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Fettemulsion

- diese  $\omega$ -3-Fettsäuren oder Ester in Reinform oder als Bestandteil von Fischölen,
- mittelkettige Triglyzeride (MCT),
- mindestens einen physiologisch unbedenklichen Emulgator,
- gegebenenfalls mindestens ein  $\omega$ -6-Fettsäuren lieferndes Pflanzenöl,
- $\alpha$ -Tocopherol oder physiologisch unbedenkliche  $\alpha$ -Tocopherolester, sowie
- übliche Zusatz- und Hilfsstoffe

enthält, wobei

- das Verhältnis von EPA oder ihren physiologisch unbedenklichen Estern zu MCT zwischen 1 : 9 und 3 : 5 liegt,
- der gesamte Fettgehalt zwischen 5 und 30 % liegt,
- der Emulgatorgehalt zwischen 5 und 12 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt und
- der Gehalt an  $\omega$ -6-Fettsäuren liefernden Pflanzenölen zwischen 0 und 30 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt.

In diesen Schriften wird die systemische, orale oder parenterale Anwendung von  $\omega$ -3-Fettsäuren vorschlagen, um antithrombotische und antiarteriosklerotische Wirkungen zu erzielen bzw. um über eine Modulation des Eikosanoidwirkspektrums das Stoffwechselgeschehen bei Trauma oder Sepsis zu beeinflussen.

Neu an der vorliegenden Erfindung ist die in dieser Weise nicht vorhersehbare Beobachtung, daß  $\omega$ -3-Fettsäuren auch intraperitoneal angewendet werden können, und daß sie so binnen kurzer Zeit eine besonders intensive prophylaktische und therapeutische Wirkung bei der Behandlung septischer Erkrankungen der Bauchhöhle entfalten.

Die Modulation der Eikosanoidwirkungen durch intraperitoneal verabreichte  $\omega$ -3-Fettsäuren kann gegebenenfalls auch als Adjuvansbehandlung zur Antibiotikaprophylaxe oder Antibiotikatherapie angesehen werden.

Mit der bisher geübten chirurgischen Praxis der Peritoneallavage ist die intraperitoneale Anwendung von  $\omega$ -3-Fettsäuren hervorragend zu kombinieren; sie stellt so eine pharmakologische Ergänzung zu dem rein mechanischen Effekt der Spülung dar. Im Vergleich mit der systemischen Zufuhr lassen sich bei intraperitonealer Anwendung von  $\omega$ -3-Fettsäuren die wirksame Dosis vermindern und weniger erwünschte systemische Effekte vermeiden. Indem sie unmittelbar an den Ort des Krankheitsgeschehens, den septischen Herd, gebracht werden, erlauben intraperitoneal verabreichte  $\omega$ -3-Fettsäuren eine exaktere und enger am Therapieerfolg orientierte Dosierung als bei der Zufuhr auf anderen Wegen.

Die Wirkung der erfundungsgemäßigen Verabreichung einer  $\omega$ -3-fettsäurenhaltigen Fettemulsion zeigen die unten geschilderten Experimente. Weiterhin sind im folgenden Herstellungsbeispiele wiedergegeben.

#### Experiment 1:

36 Sprague-Dawley-Ratten wurden in Stoffwechselkäfigen bei einer Raumtemperatur von 22 °C, einer Luftfeuchtigkeit von 70 % sowie bei Fütterung mit Standardfutter gehalten und drei Tage auf die geplanten Untersuchungen vorbereitet. Nach der Eingewöhnungsphase wurden die Tiere in drei Gruppen zu jeweils 12 Ratten randomisiert und erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine der nachstehenden Fettemul-

sionen (oder Kochsalzlösung in der Kontrollgruppe) als Instillation in die Bauchhöhle (in den linken unteren Quadranten des Abdomens):

- Grupp I: (Plazebogruppe) physiologische Kochsalzlösung (30 ml/kg KG und Tag)
- 5 Gruppe II: 10 %ig Eikosapentaensäureethylester-Emulsion gemäß Herstellungsbeispiel 5 (30 ml/kg KG und Tag)
- Gruppe III: 10 % Intralipid<sup>R</sup>;  
Zusammensetzung: 100 g fraktioniertes Sojaöl, 12 g fraktioniertes Eilecithin und 22,5 g Glycerin, mit destilliertem Wasser auf 1000 ml ergänzt;  
10 (30 ml/kg KG und Tag).

24 h nach der letzten Injektion wurde bei den Tieren in Barbituratanaesthesia das Abdomen eröffnet, das Zöökum ligiert, durch eine 18-Gauge-Nadel perforiert und auf diese Weise eine Peritonitis herbeigeführt (WICHTERMANN et al., J. Surg. Res. 29 (1980) 189-201). Bei der Perforation wurde auf Erhalt der Darmkontinuität geachtet. 16 h nach Zöökumligation und Zöökumperforation wurden die Konzentrationen ausgewählter Prostaglandinmetabolite im Serum der Tiere sowie im weiteren Verlauf die Überlebensraten bestimmt.

Ergebnisse:

		24 h	48 h	72 h
20	Gruppe I (Kochsalz)	9	6	4
25	Gruppe II (EPA-Ethylester)	12	10	8
	Gruppe III (Intralipid <sup>R</sup> )	7	3	1

30 Tab. 1) Zahl der Tiere (von jeweils n = 12 zu Versuchsbeginn), die zum angegebenen Zeitpunkt nach Zöökumligation und Zöökumperforation noch lebten.

35

	TXB <sub>2</sub> (ng/ml)
40	Gruppe I (Kochsalz) 15,7 ± 3,8
	Gruppe II (EPA-Ethylester) 6,6 ± 2,8*
	Gruppe III (Intralipid <sup>R</sup> ) 23,2 ± 4,1

45 \* p < 0,01 vs. Gr. I und Gr. III

Tab. 2) Konzentration von TXB<sub>2</sub> im Serum 16 h nach Zöökumligation und Zöökumperforation.

50 Experiment 2:

55 In einem weiteren Experiment wurde überprüft, ob die erfundungsgemäße Fettlösungsmittel auch dann noch wirkt, wenn sie erst nach Zöökumligation und Zöökumperforation verabreicht wird, also nach experimenteller Induzierung der Peritonitis. Für diese Untersuchung wurden ebenfalls Sprague-Dawley-Ratten herangezogen (n = 50), die nach Zöökumligation und Zöökumperforation wie in Experiment 1 näher beschrieben in 2 Gruppen zu je 25 Tieren randomisiert wurden. Tiere der Gruppe I erhielten insgesamt 15 mg/kg KG in 20 %igem han-

delsüblichen FettEmulsion (Intralipid<sup>R</sup>) und Tiere der Gruppe II erhielten 15 ml/kg KG einer 20 %igen Emulsion aus hochgereinigtem Fischöl gemäß dem Herstellungsbeispiel 4 als einmalige Instillation in die Bauchhöhle.

5 Ergebnisse:

		24 h	48 h	72 h
10	Gruppe I (Intralipid <sup>R</sup> )	18	6	0
	Gruppe II (Fischöl)	22	16	11

15 Tab. 3) Überlebensrate der Tiere 24, 48 und 72 h nach Induzierung der Sepsis.

20 Neben signifikant längerer Überlebenszeit der Tiere mit der Emulsion aus hochgereinigtem Fischöl wurden in dieser Gruppe auch signifikant geringere Konzentrationen an TXB<sub>2</sub> im Serum gemessen, ähnlich wie in Experiment 1.

25 Besonders hervorzuheben ist, daß die Urinproduktion der Tiere mit der Emulsion aus hochgereinigtem Fischöl nicht vermindert war, wie in der Gruppe mit Intralipid<sup>R</sup> (s. Tabelle 4). Dieser Befund zeigt, daß die erfundungsgemäße Behandlung mit ω-3-Fettsäuren auch eine Prophylaxe des Nierenversagens nach Traumen bzw. infolge einer Sepsis darstellt.

	0-24 h	24-48 h	48-72 h
30	Gruppe I (Intralipid <sup>R</sup> )	16 <sub>+9</sub>	12 <sub>+6</sub>
	Gruppe II (Fischöl)	34 <sub>+11</sub> <sup>1)</sup>	27 <sub>+9</sub> <sup>1)</sup>

35 <sup>1)</sup> p < 0,001 vs. Gr.I

Tab. 4) Mittlere Urinproduktionsrate/Ratte in (ml/24 h).

40

Herstellungsbeispiele

45 Beispiel 1:

46 Eine Mischung aus 1000 g hochgereinigtem Fischöl, 1000 g MCT, 2 g Cholesterinazetat, 120 g gereinigten Eiphospholipiden und 2 g Natriumstearat wird mittels eines Ultra-Turrax fein dispergiert. Mit Aqua ad injectabilia, das 250 g Glyzerol und 5 mmol Natriumhydroxid enthält, wird unter Röhren auf 10 l aufgefüllt. Diese grobe Voremulsion wird in einem Hochdruckhomogenisator bei einem Druck von 392 bar (400 kg/cm<sup>2</sup>) homogenisiert. Nach Abfüllung in Glasflaschen geeigneter Qualität wird nach allgemein bekanntem Verfahren hitzestérilisiert. Die Teilchen der sterilen und pyrogenfreien Emulsion sind kleiner als 1 µm.

Beispiel 2:

55 Eine Mischung aus 25 g Eikosapentaensäureethylester, 75 g MCT, 12 g gereinigten Eiphospholipiden, 50 mg α-Tocopherol und 0,2 g Natriumstearat wird, wie unter Beispiel 1 beschrieben, dispergiert und nach Auffüllen mit Aqua ad injectabilia (enthält 25 g Glyzerol) auf 1000 ml homogenisiert, abgefüllt und sterilisiert. Die Emulsionstropfen sind kleiner als 1 µm.

Beispiel 3:

5 Eine Mischung aus 50 g Eikosapentaensäureethylester, 9 g gereinigten Eiphospholipiden, 50 mg  $\alpha$ -Tocopherol, 100 mg Ascorbylpalmitat und 0,5 g Natriumstearat wird wie unter Beispiel 1 beschrieben dispergiert. Nach Auffüllen auf 1000 ml mit Aqua ad injectabilia, das 25 g Glyzerol enthält, wird homogenisiert, abgefüllt und sterilisiert. Die Emulsionstropfen sind kleiner als 1  $\mu\text{m}$ .

Beispiel 4:

10 Eine Mischung aus 2000 g hochgereinigtem Fischöl, 150 g gereinigten Eiphospholipiden, 500 mg  $\alpha$ -Tocopherol, 2 g Ascorbylpalmitat sowie 3 g Natriumstearat wird wie unter Beispiel 1 beschrieben dispergiert und nach Auffüllen mit Aqua ad injectabilia (enthält 250 g Glyzerol) auf 10 l homogenisiert. Nach Einstellen des pH-Wertes mit Natriumhydroxid auf pH 8,0 bis 8,5 wird abgefüllt und sterilisiert. Die resultierenden Emulsionstropfen sind kleiner als 1  $\mu\text{m}$ .

Beispiel 5:

20 Eine Mischung aus 100 g Eikosapentaensäureethylester, 12 g gereinigten Eiphospholipiden, 50 mg  $\alpha$ -Tocopherol, 200 mg Ascorbylpalmitat und 0,5 g Natriumstearat wird dispergiert wie unter Beispiel 1 beschrieben. Anschließend wird mit Aqua ad injectabilia, das 25 g Glyzerol enthält, auf 1000 ml aufgefüllt, homogenisiert, in Glasflaschen geeigneter Qualität abgefüllt und sterilisiert. Die Tropfen der so hergestellten Fettemulsion sind kleiner als 1  $\mu\text{m}$ .

25

**Patentansprüche**

1. Verwendung einer Fettemulsion, enthaltend  $\omega$ -3-Fettsäuren, insbesondere Eikosapentaensäure (EPA), bzw. ihre physiologisch unbedenklichen Ester als Bestandteile der Fettphase, wobei die Fettemulsion

- 30 -  $\omega$ -3-Fettsäuren, insbesondere EPA, bzw. ihre physiologisch unbedenklichen Ester in Reinform oder als Bestandteil von Fischölen oder Fischölfaktionen,
  - mindestens einen physiologisch unbedenklichen Emulgator,
  - gegebenenfalls weitere Fette wie mittelkettige Triglyceride (MCT),
  - gegebenenfalls  $\alpha$ -Tocopherol oder physiologisch unbedenkliche  $\alpha$ -Tocopherolester,
  - 35 - gegebenenfalls Ascorbinsäure oder physiologisch unbedenkliche Ascorbinsäureester sowie
  - übliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthält, wobei
  - der gesamte Fettgehalt zwischen 5 und 20 % liegt und
  - der Emulgatorgehalt zwischen 5 und 12 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt,
- zur Herstellung eines Arzneimittels zur intraperitonealen prophylaktischen und therapeutischen Behandlung septischer Erkrankungen der Bauchhöhle.

40 2. Verwendung der Fettemulsion gemäß Anspruch 1 zur Behandlung nach Traumen und nach Operationen im Abdominalbereich.

45 3. Verwendung der Fettemulsion gemäß Anspruch 1 zur Behandlung bei Sepsis, Peritonitis und hämorrhagisch nekrotisierender Pankreatitis.

4. Verwendung der Fettemulsion nach Anspruch 1 zur Behandlung im Rahmen intraabdomineller Spülbehandlungen sowie Spüldrainagen.

50 5. Verwendung der Fettemulsion gemäß Anspruch 1 zur Verbesserung der Splanchnikusperfusion nach operativen Eingriffen und Traumen.

6. Verwendung der Fettemulsion gemäß Anspruch 1 zur Prophylaxe des Nierenversagens nach operativen Eingriffen.

55 7. Verwendung der Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Fischöl ein hochgereinigtes Fischölkonzentrat mit einem Gehalt an EPA von vorzugsweise mindestens 25 % (bezogen auf die Fettsäuremethylester des Fischölkonzentrats) ist.

8. Verwendung der Fetteremulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß dieses Fischöl/Fischölkonzentrat erhältlich ist durch Verarbeitung von Kaltwasserfischen, beispielsweise von Makrelle, Sardin, Hering oder Lachs.
- 5 9. Verwendung der Fetteremulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die als Eventual-Fettkomponenten eingesetzten mittelkettigen Triglyceride zu mindestens 90 % aus Glyzeriden der Caprylsäure ( $C_8$ ) und Caprinsäure ( $C_{10}$ ) bestehen und der Gehalt dieser Komponente 0 bis 90 % (bezogen auf den lipophilen Anteil) beträgt.
- 10 10. Verwendung der Fetteremulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der eingesetzte Emulgator ein Phospholipid tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, insbesondere aus Hühnereigelb oder Sojabohne, ist.
- 15 11. Verwendung der Fetteremulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Emulgierhilfsstoffe wie Natriumsalze langketiger Fettsäuren (bevorzugt 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion) und/oder Cholesterin oder Cholesterinester (bevorzugt 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion) enthält.
- 20 12. Verwendung der Fetteremulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0 bis 100 mg  $\alpha$ -Tocopherol oder  $\alpha$ -Tocopherolester, bezogen auf 100 g Fett, enthält.
13. Verwendung der Fetteremulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0 bis 500 mg Ascorbinsäure oder Ascorbinsäureester, bezogen auf 100 g Fett, enthält.
- 25 14. Verwendung der Fetteremulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pH-Wert im Bereich von 8 bis 9 aufweist.

**Claims**

- 30 1. Use of a fat emulsion containing  $\omega$ -3 fatty acids, and more specifically eicosapentaenoic acid (EPA) or its physiologically acceptable esters as components of the fat phase, wherein the fat emulsion contains
- 35 -  $\omega$ -3 fatty acids, and especially EPA, and/or its physiologically acceptable esters in the pure state or as component(s) of fish oils and/or fish oil fractions,
  - at least one physiologically acceptable emulsifier,
  - optionally further fats such as medium-chain tri-glycerides (MCT),
  - optionally  $\alpha$ -tocopherol or physiologically acceptable  $\alpha$ -tocopherol esters,
  - optionally ascorbic acid or physiologically acceptable ascorbic acid esters, as well as
  - conventional additives or auxiliary materials,
- 40 whereby
- the total fat content is between 5 and 20%, and
  - the emulsifier content is between 5 and 12% (based on the fat contents),
- 45 for the preparation of a medicament for the intraperitoneal prophylactic and therapeutic treatment of septic diseases of the abdominal cavity.
2. Use of the fat emulsion according to claim 1 for the treatment after traumata and after surgery in the abdominal region.
- 50 3. Use of the fat emulsion according to claim 1 for the treatment of sepsis, peritonitis, and haemorrhagic necrotising pancreatitis.
4. Use of the fat emulsion according to claim 1 for the treatment in intra-abdominal lavage treatments and through drainages.
- 55 5. Use of the fat emulsion according to claim 1 for improving the splanchnic perfusion after surgery and traumata.
6. Use of the fat emulsion according to claim 1 for the prophylaxis of renal failure after surgery.

7. Use of the fat emulsion according to claims 1 to 6, characterized in that said fish oil is a highly purified fish oil concentrate having an EPA content of preferably at least 25% (based on the fatty acid methyl esters of the fish oil concentrate).
- 5 8. Use of the fat emulsion according to claims 1 to 7 characterized in that said fish oil/fish oil concentrate is obtainable by processing cold water fish such as, for example, mackerel, sardine, herring or salmon.
9. Use of the fat emulsion according to claims 1 to 8, characterized in that of the medium-chain triglycerides employed as optional components at least 90% consist of glycerides of caprylic ( $C_8$ ) and capric ( $C_{10}$ ) acids and the amount of this component is from 0 to 90% (relative to the lipophilic portion).
- 10 10. Use of the fat emulsion according to claims 1 to 9 characterized in that the emulsifier employed is a phospholipid of animal or vegetable origin, and more particularly one derived from hen's egg yolk or soybean.
- 15 11. Use of the fat emulsion according to claims 1 to 10, characterized in that it contains further emulsifying auxiliary materials such as sodium salts of longchain fatty acids (preferably in a concentration of from 0.005 to 0.1% by weight, based on the total emulsion) and/or cholesterol or cholesterol esters (preferably in a concentration of from 0.005 to 0.1% by weight, based on the total emulsion).
- 20 12. Use of the fat emulsion according to claims 1 to 11, characterized in that it contains  $\alpha$ -tocopherol or  $\alpha$ -tocopherol ester in an amount of from 0 to 100 mg, based on 100 g of fat.
13. Use of the fat emulsion according to claims 1 to 12, characterized in that it contains ascorbic acid or ascorbic acid ester in an amount of from 0 to 500 mg, based on 100 g of fat.
- 25 14. Use of the fat emulsion according to claims 1 to 13, characterized in that it has a pH value within the range of from 8 to 9.

30 **Revendications**

1. Utilisation d'une émulsion (de matière) grasse contenant des acides  $\omega$ -3, en particulier l'acide eicosapentaénoïque (EPA), ou leurs esters physiologiquement inoffensifs, comme constituants de la phase grasse, cette émulsion contenant :
  - 35 - des acides gras  $\omega$ -3, en particulier EPA, ou leurs esters physiologiquement inoffensifs, sous forme pure ou sous forme de constituant d'huiles de poisson ou de fractions d'huiles de poisson,
  - au moins un émulsifiant physiologiquement inoffensif,
  - éventuellement d'autres matières grasses comme des triglycérides à longueur moyenne de chaîne (TMC),
  - éventuellement l' $\alpha$ -tocopherol ou des esters physiologiquement inoffensifs de l' $\alpha$ -tocopherol,
  - éventuellement l'acide ascorbique ou des esters physiologiquement inoffensifs de l'acide ascorbique, ainsi que
  - des additifs et adjuvants usuels,
  - la teneur totale en matière grasse se situant entre 5 et 20 % et la teneur en émulsifiant se situant entre 5 et 12 % (par rapport à la teneur en matière grasse),
 pour préparer un médicament destiné au traitement prophylactique et thérapeutique intrapéritonéal de maladies septiques de la cavité abdominale.
2. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon la revendication 1 pour traiter dans la zone abdominale après des traumatismes et après des opérations.
3. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon la revendication 1 pour traiter une septicémie, une péritonite et une pancréatite aigüe avec nécrose hémorragique.
4. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon la revendication 1 pour traiter dans le cadre des traitements de lavage intra-abdominal ainsi que pour les drainages de lavage.
5. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon la revendication 1 pour améliorer une perfusion splanchnique après des lésions pératériques et des traumatismes.

6. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon la revendication 1 pour le traitement prophylactique d'une défaillance rénale après des interventions chirurgicales.
- 5 7. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon les revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'huile de poisson est un concentré hautement purifié d'huile de poisson ayant une teneur en EPA qui est avantageusement au moins égale à 25 % (calculée par rapport aux esters-méthyliques d'acide gras du concentré d'huile de poisson).
- 10 8. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon les revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'on peut obtenir cette huile de poisson/ce concentré d'huile de poisson en traitant des poissons d'eau froide, par exemple des maquereaux, des sardines, des harengs ou du saumon.
- 15 9. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon les revendications 1 à 8, caractérisée en ce que les triglycérides à longueur moyenne de chaîne que l'on utilise éventuellement comme constituant gras consistent pour au moins 90% en glycérides de l'acide caprylique (en C<sub>8</sub>) et de l'acide caprique (en C<sub>10</sub>) et en ce que la teneur en ces constituants représente de 0 à 90 % (par rapport à la fraction lipophile).
- 20 10. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon les revendications 1 à 9, caractérisée en ce que l'émulsiifiant utilisé est un phospholipide d'origine animale ou végétale, notamment obtenu à partir de jaune d'oeuf de poule ou de soja.
- 25 11. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon les revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient d'autres adjuvants émulsiifiants comme des sels sodiques d'acides gras à longue chaîne (avantageusement 0,005 à 0,1 % en poids, par rapport à l'émulsion totale) et/ou du cholestérol ou des esters de cholestérol (de préférence 0,005 à 0,1 % en poids, par rapport à l'émulsion totale).
- 30 12. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon les revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle contient 0 à 100 mg d' $\alpha$ -tocophérol ou d'un ester d' $\alpha$ -tocophérol, pour 100 g de matière grasse.
- 35 13. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon les revendications 1 à 12, caractérisée en ce que l'émulsion contient 0 à 500 mg d'acide ascorbique ou d'un ester d'acide ascorbique, pour 100 g de matière grasse.
14. Utilisation de l'émulsion de matière grasse selon les revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'émulsion présente une valeur du pH dans la gamme de 6 à 9.

40

45

50

55



PCT  
WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/20, 31/23, 47/24 A61K 9/107		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/08544 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. August 1990 (09.08.90)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/00171 (22) Internationales Anmeldedatum: 31. Januar 1990 (31.01.90)		(74) Anwalt: VON KREISLER, Alek; Deichmannhaus am Hauptbahnhof, D-5000 Köln I (DE).	
(30) Prioritätsdaten: P 39 03 056.3 2. Februar 1989 (02.02.89) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): B. BRAUN MELSUNGEN AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-3508 Melsungen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : GEORGIEFF, Michael [DE/DE]; Hintere Pfaffenleite 6, D-8551 Kunreuth (DE). NEHNE, Jörg. [DE/DE]; Weserring 7, D-3501 Guxhagen (DE). BOLL, Michael [DE/DE]; Leipziger Str. 6, D-3508 Melsungen (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: FAT EMULSION CONTAINING ω-3 FATTY ACIDS FOR INTRAPERITONEAL APPLICATION, ITS PRODUCTION AND USE (54) Bezeichnung: OMEGA-3-FETTSÄUREHALTIGE FETTEMULSION ZUR INTRAPERITONEALEN APPLIKATION, IHRE HERSTELLUNG UND ANWENDUNG			
(57) Abstract <p>This emulsion contains ω-3 fatty acids, in particular eicosapentaene acid (EPA), or their physiologically acceptable esters as components of the fatty phase. Altogether, the emulsion contains the following: ω-3 fatty acids, in particular EPA, or their physiologically acceptable esters in pure form or as components of fish oil or fractions of fish oil; at least one physiologically acceptable emulsifier; optionally, further fats, such as medium-chained triglycerides (MCT); optionally, α-tocopherol or physiologically acceptable α-tocopherol esters; optionally, ascorbic acid or physiologically acceptable ascorbic acid esters; and the usual additives and auxiliary substances. The total fat content is comprised between 5 and 20% and the emulsifier content between 5 and 12% (relative to the fat content). Production and use of this emulsion are also described.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Offenbart wird eine Fettemulsion zur intraperitonealen Applikation, enthaltend ω-3-Fettsäuren, insbesondere Eikosapentaensäure (EPA), oder ihre physiologisch unbedenklichen Ester als Bestandteile der Fettphase, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettemulsion ω-3-Fettsäuren, insbesondere EPA, oder ihre physiologisch unbedenklichen Ester in Reinform oder als Bestandteil von Fischölen oder Fischölfraktionen, mindestens einen physiologisch unbedenklichen Emulgator, gegebenenfalls weitere Fette wie mittelketige Triglyceride (MCT), gegebenenfalls α-Tocopherol oder physiologisch unbedenkliche α-Tocopherolester, gegebenenfalls Ascorbinsäure oder physiologisch unbedenkliche Ascorbinsäureester sowie übliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthält, wobei der gesamte Fettgehalt zwischen 5 und 20 % liegt und der Emulgatorgehalt zwischen 5 und 12 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt, ihre Herstellung und Verwendung.</p>			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**